INFLAMMATION

- l'organisme dispose de mécanismes de défense contre toute agression environnementale ; il s'agit alors d'un processus pathologique décrit depuis l'antiquité sous le nom d'inflammation.

- De tous les processus pathologiques, il représente le motif de consultation le plus courant car le plus répandu.

- Il ne présente aucune spécificité causale si bien que chacun de nous, même bien portant, a certainement développé une réaction de défense contre les accidents les plus banals de la vie, tel qu'une égratignure, un coup de soleil, une entorse, un érythème infectieux du nourrisson, une angine…

- Les agents responsables de l'agression sont si nombreux et de nature si différentes que le processus de défense ne présente aucune particularité étiologique

But de l'inflammation

- ✓ Limiter le territoire de l'agression
- ✓ Eliminer l'agent pathogène
- ✓ Eliminer le tissu endommagé
- ✓ Rétablir la fonction des tissus concernés

L'inflammation est donc une réponse défensive à effet bénéfique et avantageux pour l'organisme.

Mais une réponse exagérée par rapport au type de l'agression ou l'échec d'une étape de son déroulement vont mener à des états pathologiques nécessitant une pharmacothérapie.

Agents étiologiques

Ces agents peuvent provenir:

a/ de l'extérieur (coup de soleil, infection…) et dans ce cas ils attaquent la peau ou les muqueuses qu'ils atteignent par contact direct ; ils peuvent traverser ces barrières organiques et aller se localiser dans les tissus.

b/ du tissu, comme dans le cas de *l'infarctus* où *la nécrose tissulaire secondaire à l'ischémie* provoque une réaction de défense

les causes de la réaction tissulaire aux agressions

CAUSES=TYPES D'AGRESSIO	EXEMPLES
Traumatique	Fracture osseuse, entorse, blessure.
Chimique	Brûlure caustique, venin de reptile
Physique	Coup de soleil, irradiation
Infectieuse	Virus, parasite, mycose, germe microbien
Immunologique	Auto-anticorps (excès d'anticorps)
Altérations tissulaires	Périphérie de nécrose ischémique

Eléments mis en jeu dans une réaction inflammatoire

- 1/ - Des vaisseaux (acheminer les éléments de défense biologique)
- 2/- Des cellules pour : (phagocyter,sécréter des anticorps protecteurs)
- 3/- Des médiateurs chimiques : (molécules qui vont coordonner et activer les mécanismes cellulaires et vasculaires).
- 4/- Les constituants de la matrice extra cellulaire:(faciliter la migration, la réparation et la cicatrisation)

Il faut savoir :

a/ Le système de défense peut avoir une prédominance d'un élément de défense par rapport à un autre

b/Tous ces éléments ne sont pas forcement et automatiquement déployés face à une agression

LE DIAGNOSTIC D'UNE MALADIE INFLAMMATOIRE PEUT S'ETABLIR PAR LES EXAMENS suivants:

- ✓ a/CLINIQUES Fièvre , rougeur, tuméfaction , lymphadénite …
- ✓ b/BIOLOGIQUES. (Accélération de la VS , hyperleucocytose- Microbiologie)
- ✓ c/HISTO-PATHOLOGIQUES (Modifications vasculaires, Infiltrat interstitiel)

- L'aspect histologique (au microscope) nous permet de déterminer *le mode d'évolution* (aigu ou chronique) et *de rechercher une étiologie*

- La réaction inflammatoire occupe l'espace conjonctif où elle se déroule.

L'INFLAMMATION AIGUE

- La réponse immédiate de l'organisme face à l'agression est dite' *inflammation aigue*, elle évolue en quelques minutes, quelques heures ou voire quelques jours.

Elle est caractérisée par:

- ✓ Une congestion active
- ✓ L'extravasation de liquide et de protéines du plasma (œdème).
- ✓ L'intervention des polynucléaires neutrophiles

Elle doit aboutir à :

- Une détersion du foyer par *destruction* de l'agent pathogène et par *résorption* des déchets.
- La restauration totale (Add integrum) *des tissus lésés*.
- Départ des cellules de l'inflammation.

En cas d'échec d'une ou de plusieurs des étapes de l'inflammation aigue (*trouble du déroulement* ou *de l'activité médiatrice*), le processus inflammatoire:1/ **persiste**, 2/**engage d'autres participants** et3/ aboutit à ce qu'on appel '***inflammation chronique'***.

Le stade aigu de certaines inflammations chroniques n'est pas toujours patent, il peut être insidieux.

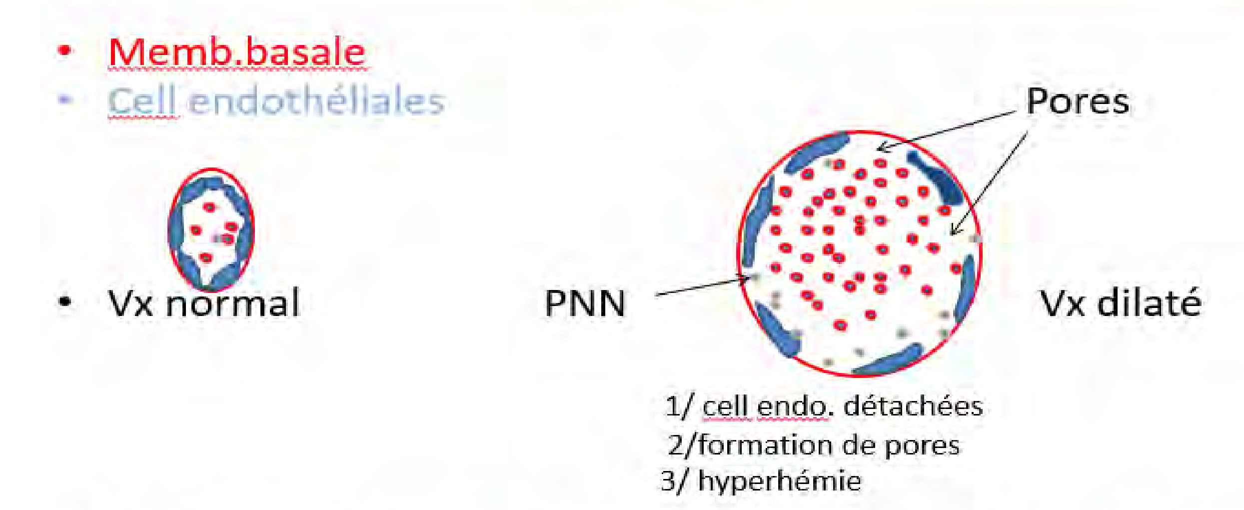
ROLES DE CHACUN DES PARTICIPANTS A L'INF. AIGUE

- Les activités des vaisseaux, des cellules, des médiateurs chimiques et celles des éléments matriciels sont en réalité très intriquées.
- Mais pour la facilité de l'étude nous allons, dans ce chapitre, procéder de façon analytique à l'étude des différentes réactions du processus inflammatoire, en précisant le rôle de chacun des acteurs.

L'activité vasculaire dans l'inflammation

Dans l'inflammation aigue la participation vasculaire concerne :

- ✓ Une augmentation du calibre vasculaire.
- ✓ Un ralentissement du flux sanguin qui va permettre une margination les leucocytes c'est-à-dire leur rapprochement de la paroi endothéliale.
- ✓ Une augmentation de la perméabilité des vaisseaux qui permet le passage des cellules, et de l'eodème dans l'espace intercellulaire



L'œdème inflammatoire se compose d'un fluide riche en protéines appelé ***exsudat***.

Il infiltre l'espace extravasculaire et extra- cellulaire de la zone agressée.

Il provient des vaisseaux sanguins, et dans les meilleures conditions, il sera réabsorbé ,par les vaisseaux lymphatiques en fin de processus, sinon il se transformera en fibrine.

L'œdème peut se présenter sous différents aspects anatomiques, soit :

- L'exsudat séreux ou effusion correspond à un excès de fluide dans une cavité de l'organisme (péritoine, plèvre) ; il est caractérisé par l'absence de réaction cellulaire.
- L'exsudat séré-sanguin
- L'exsudat fibrineux se constitue par activation du système de coagulation et se voit par exemple dans l'angine fibrineuse, la pleurite fibrineuse ou la péricardite fibrineuse.
- L'exsudat purulent est une effusion riche en polynucléaires neutrophiles et en germes microbiens dits *germes pyogènes.* **Le pus** est le produit **d'une nécrose de liquéfaction** riche en polynucléaires neutrophiles et s'associe aux infections suppuratives.

La diapédèse ou transmigration

C'est la traversée active de la paroi vasculaire par les éléments cellulaires sanguins vers l'espace conjonctif.

- Le passage des globules blancs est la **leucodiapédèse**, c'est la plus importante et concerne surtout le polynucléaire neutrophile,
- la traversée par les hématies est **l'érythro-diapédèse**.

En fait toutes les cellules circulant dans les vaisseaux sont destinées à franchir la barrière endothéliale pour gagner les espaces tissulaires.

Cellules de l'inflammation aigue

Des cellules de fonctions différentes participent à la phase aigue de l'inflammation. C'est essentiellement les cell endothéliales polynucléaires.

A/ les cell endothéliales

Elles sont activées par :

- Médiateurs chimiques de l'inflammation
- Endotoxines (substances contenues dans les tissus endommagés).
- Cytokines

Au cours de l'inflammation aigue l'endothélium modifie:

- Les quantités des facteurs sécrétés
- Sa forme
- Ses propriétés de surface.

Les récepteurs endothéliaux se lient aux ligands des polynucléaires neutrophiles et inversement. Cette complémentarité moléculaire est sous contrôle de médiateurs chimiques (cytokines et autres) capables de moduler l'expression de surface et l'avidité des molécules d'adhésion

Deux voies essentielles permettent **la transmigration des polynucléaires neutrophiles** :

- **Passage par des pores** laissés entre **deux cellules endothéliales rétractées** et **détachées de leurs ponts d'unions**
- **Passage à travers une 'fenêtre' creusée dans le cytoplasme endothélial**

B/ les PNN

Les molécules, les plus importantes, produites par les neutrophiles sont :

i. les enzymes lysosomiales des granules,
ii. les radicaux libres (bactéricides)
iii. l'acide arachidonique.

Cette cellule est un acteur important de la phase aigue de l'inflammation.

La participation de ces cellules est proportionnelle à l'intensité des dommages causés : Si les altérations tissulaires sont légères les neutrophiles déjà présents dans la circulation suffisent, dans le cas contraire la moelle osseuse accroît la livraison de neutrophiles dans le sang et la numération de la formule sanguine révèle une hyperleucocytose.

Le polynucléaire activé :

1) Se range en périphérie du flux sanguin c'est la margination, cela lui permet de
2) Rejoindre la cellule endothéliale et de s'y attacher c'est l'adhérence ou l'adhésion, et ensuite
3) Traverse de la paroi vasculaire : c'est la transmigration ou diapédèse.
4) Se déplace dans l'espace interstitiel le long d'un gradient de concentration provenant du corps à phagocyter qui émet un stimulus chimiotactique.

Le recrutement des leucocytes dans les veinules post-capillaires provoque une traversée sans retour de la paroi vasculaire pour atteindre le milieu conjonctif. Au cours de cette transmigration il émet des pseudopodes à travers la membrane basale sous-endothéliale.

Toutes ces étapes sont réalisées par activation de molécules d'adhésion membranaires situées à la surface des cellules endothéliales et des cellules leucocytaires.

Ces molécules appartiennent à quatre familles différentes et chaque membre d'une famille a des caractéristiques fonctionnelles en rapport avec, l'adhésion ou la transmigration

Familles moléculaires du recrutement leucocytaire

i. Les sélectines
ii. Les Intégrines
iii. Les Immunoglobulines
iv. Les Glycoprotéines

Le chimiotactisme, chimiotaxie ou chimio-attraction des leucocytes

Le polynucléaire sorti du vaisseau doit rejoindre la zone contenant l'agent à détruire.

Le chimiotactisme est le phénomène chimique qui assure le déplacement unidirectionnel des leucocytes dans l'espace conjonctif.

Les cellules émettent des pseudopodes pour se déplacer et se dirigent suivant un gradient de concentration.

La concentration concerne facteurs chimiotactiques ou chimio-attractants qui sont:

- ✓ les médiateurs chimiques
- ✓ le produit nocif libéré par les bactéries.

Ces facteurs se lient aux récepteurs de surface du polynucléaire ce qui induit une hausse de la concentration du calcium cytosolique. Ces nouvelles valeurs calciques catalysent l'organisation du cytosquelette qui va permettre les déformations de la cellule, l'émission de pseudopodes et sa mobilité.

La phagocytose

L'activation des leucocytes a pour buts de : 1/détruire les micro-organismes et 2/d'éliminer les tissus endommagés et particules insolubles qu'ils fragmentent.

Ces rôles destructeurs et éliminatoires sont assurés par le phénomène de phagocytose.

La phagocytose s'effectue selon quatre séquences consécutives (étapes) liées les unes aux autres :

i. Reconnaissance et fixation de la particule à détruire
ii. Signalisation
iii. Enrobement ou incorporation
iv. Digestion et dégradation du matériel ingéré

-L'identification de la particule à phagocyter se fait par la reconnaissance des sites antigéniques de surface qui constituent une enveloppe faite de composés plasmatiques dits 'opsonines'

Les opsonines sont essentiellement représentées par **les Immunoglobulines** et une fraction du **complément**.

L'opsonisation concerne donc les agents biologiques qui sont dotés de ligands (opsonines) capables de se lier aux sites spécifiques du phagocyte.

A savoir

1/ Les germes résistants (BK)se protègent par une enveloppe polysaccharidique, des protéines particulières ou des protéoglycanes, empêchant la fixation du complément et des immunoglobulines et échappant ainsi à l'opsonisation et à la phagocytose.

2/La phagocytose non opsonique est possible car il existe des récepteurs spécifiques sur les polynucléaires aptes à se lier aux lipo-polysaccharides sans intervention des immunoglobulines ni celle de la fraction du complément

A l'intérieur du phagosome le corps étranger (bactérie, débris nécrotique) sera chimiquement détruit:

a/soit par les enzymes granulaires

b/soit par les métabolites de l'oxygène suivant la voie oxydative

Troubles de la fonction du PNN

Une production excessive de molécules actives du polynucléaire neutrophile dans l'inflammation aigüe provoque des effets indésirables : comme dans le syndrome de détresse respiratoire aigüe, l'asthme, le choc septique

Les anomalies de l'activité leucocytaire

La fonction du polynucléaire débute à l'adhésion et se poursuit jusqu'à la destruction de l'agresseur. Une anomalie congénitale ou acquise peut survenir à n'importe quelle étape de l'activité leucocytaire. Actuellement ces anomalies sont le plus souvent induites par la chimiothérapie anticancéreuse.

Certains troubles de l'activité leucocytaires sont rencontrés dans des situations pathologiques diverses et fréquentes. par exemple :

- Trouble de l'Adhésion dans **l'hémodialyse**
- Trouble du Chimiotactisme dans **l'Immunodépression** et **le cancer**
- Trouble de la Phagocytose dans **la malnutrition**

MEDIATEURS CHIMIQUES

Les médiateurs chimiques sont des molécules qui gèrent les activités cellulaires et tissulaires physiologiques et agissent dans différentes pathologies.

Ils interviennent dans l'activation et la régulation des différentes étapes de l'inflammation.

Leurs effets peuvent tout aussi bien être bénéfiques que néfastes

- Ils sont d'origine plasmatique, cellulaire et matricielle.

- Ils peuvent avoir des effets antagonistes selon le type de cellule.

- Ils peuvent avoir des cibles multiples.

- Ils peuvent provoquer des effets graves. exemples de l'œdème de Quick et du syndrome de la réponse inflammatoire systémique directement liés à un trouble par excès de l'activité des molécules médiatrices. Heureusement que ces situations sont peu fréquentes. L'œdème de Quick correspond à une réaction exsudative exagérée et démesurée par rapport à l'agression par un allergène avec un abondant œdème laryngé qui provoque un rétrécissement de la voie respiratoire haute conduisant à une asphyxie.

Le syndrome de la réponse inflammatoire systémique (SIRS) répond à **une activation généralisée de l'endothélium** par les cytokines (TNFα et IL1) avec **vasodilatation et agrégation plaquettaire**.

- Leur équilibre fonctionnel est intimement régulé par le contrôle mutuel de leur taux.
- Ils ont une durée de vie très courte

En fin d'activité, les médiateurs chimiques sont éliminés par l'une des modalités suivantes :

- ✓ Epuisement (métabolites de l'acide arachidonique)
- ✓ Dissolution par les enzymes
- ✓ Inhibition et inactivation par un antagoniste.

L' inflammation aigue est bien une' forme' d'inflammation et non pas une phase ni un stade du processus inflammatoire.

Ses éventualités évolutives sont:

i. la résolution,
ii. la réparation cicatricielle
iii. la complication par une forme chronique de l'inflammation

